N° 75

PASSAGE DE QUELQUES

IONS MÉDICAMENTEUX

A TRAVERS UNE MEMBRANE

sous l'influence du courant électrique

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 22 juillet 1911

PAR

A. PONS

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY : MM. MASSOL, *président*
FONZES-DIACON
TARBOURIECH

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI

1911

N° 75

PASSAGE DE QUELQUES

IONS MÉDICAMENTEUX

A TRAVERS UNE MEMBRANE

sous l'influence du courant électrique

THÈSE

présentée et publiquement soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Montpellier

Le 22 juillet 1911

PAR

A. PONS

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Montpellier

(MENTION PHARMACIE)

JURY : MM. MASSOL, *président*
FONZES-DIACON
TARBOURIECH

MONTPELLIER
IMPRIMERIE GENERALE DU MIDI
—
1911

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

ADMINISTRATION

MM. G. MASSOL (I. P. ✪)..... *Directeur.*
F. JADIN (I. P. ✪)..... *Assesseur.*
E. IZARD (I. P. ✪)..... *Secrétaire.*
H. GOT (I. P. ✪)..... *Secrétaire honoraire.*

PROFESSEURS

MM. L. COURCHET (I. P. ✪)..... *Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*
G. MASSOL (I. P. ✪)..... *Physique.*
Ch. ASTRE (I. P. ✪)..... *Chimie générale.*
L. PLANCHON (I. P. ✪)..... *Matière médicale.*
F. JADIN (I. P. ✪)..... *Pharmacie.*
H. IMBERT (I. P. ✪)..... *Chimie analytique et Toxicologie.*
H. FONZES-DIACON (I. P. ✪).... *Chimie minérale.*

PROFESSEUR ADJOINT

M. A. ASTRUC (A. ✪)..... *Pharmacie galénique. Hydrologie.*

CHARGÉS DE COURS

MM. L. GAUCHER (I. P. ✪)..... *Botanique cryptogamique. Zoologie.*
P.-J. TARBOURIECH (A. ✪)..... *Chimie biologique.*

AGRÉGÉS

MM. L. GAUCHER (I. P. ✪).
A. ASTRUC (A. ✪).
P.-J. TARBOURIECH (A. ✪).

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. M.-A. FAUCON (A. ✪)..... *Physique.*
A. JUILLET..... *Histoire naturelle.*
FARRÉ..... *Chimie et Pharmacie.*

NOTA.—L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A. PONS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR MASSOL

Directeur de l'Ecole supérieure de Pharmacie
Correspondant national de l'Académie de Médecine

A M. FAUCON

Docteur ès sciences
Chef de travaux à l'Ecole supérieure de pharmacie de Montpellier

A MES MAITRES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

A. PONS.

PASSAGE DE QUELQUES

IONS MÉDICAMENTEUX

A TRAVERS UNE MEMBANE

sous l'influence du courant électrique

I

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses applications médicales de l'électricité, il en est une toute récente et déjà remarquable par les résultats obtenus, c'est l'ionothérapie électrique, aussi appelée électrolyse médicamenteuse.

L'ionothérapie électrique est l'introduction dans l'organisme, à l'aide de courants continus, des produits de la dissociation de certains médicaments. Il en résulte de nombreux avantages, car le principe médicamenteux dissocié en ses éléments présente une activité singulièrement exaltée, et d'autre part on évite la saturation de l'organisme, contrairement à ce qui se produit avec les modes habituels d'ingestion.

Quelques milligrammes de substance active introduits dans un organisme sous forme d'ions électriques, produisent un effet beaucoup plus intense que plusieurs grammes absorbés par les moyens ordinaires.

Il n'est pas certain, d'ailleurs, que les effets généraux de la thérapeutique électro-ionique soient les mêmes que ceux produits par absorption stomacale ou sous-cutanée. Le contraire est même probable (Leduc).

Si l'on soumet un organisme à l'action du courant continu, on provoque la migration des ions qu'il renferme normalement et des échanges complexes se produisent ainsi à travers les différents tissus. Au point de vue histo-chimique, nous ne connaissons encore rien de cette électrolyse cellulaire. En présence des nombreux phénomènes qui se produisent, il n'est pas facile de mettre en évidence les résultats dus à chacun d'entre eux ; il est beaucoup plus simple de considérer l'ensemble des phénomènes produits par l'introduction d'une substance étrangère.

Indépendamment des effets physiologiques, le courant et la substance étrangère introduite déterminent des effets physiques variés.

La force contre-électromotrice qui se développe, l'augmentation de la résistance électrique, les effets de destruction dus à la causticité des produits dégagés à des profondeurs diverses, montrent bien le rôle complexe du courant continu.

L'électrolyse médicamenteuse s'est généralisée pendant ces dernières années, et l'introduction des médicaments à travers la peau ou les muqueuses est, à l'heure actuelle, universellement admise. La méthode peut être utilisée à l'intérieur comme à l'extérieur. Des membranes comme celles qui tapissent l'estomac ou la vessie et dont le pouvoir d'absorption n'est pas nié ne sauraient opposer une barrière infranchissable aux ions électriques.

Les propriétés particulières que l'électricité donne aux ions forment l'objet d'une thérapeutique courante ; mais un des facteurs incertains de la question est la quantité de substance introduite.

Quelles que soient les forces qui entrent en jeu : augmentation de la pression osmotique, diffusibilité plus grande de la solution, etc., il paraît certain que l'intensité du courant joue un rôle essentiel.

On peut alors se demander si les quantités du corps dissous, libérées par le courant, sont conformes à la théorie et suivent les lois de Faraday ou si elles sont inférieures aux nombres prévus. On peut aussi se proposer de voir si les quantités de médicaments introduites par l'action du courant ne sont pas indépendantes des lois de Faraday et finalement s'assurer si, grâce à l'effet particulier de l'osmose électrique ou cataphorèse, les quantités de substance active introduites sous l'influence du courant ne sont pas supérieures à celles que prévoient les lois de l'illustre physicien anglais. On ne connaît à l'heure actuelle que fort peu de choses sur les corrections à faire subir à l'équivalent électro-chimique. Il semble tout au moins établi que la différence des effets physiologiques observés dépend d'un nombre d'ions libérés en fonction du nombre de coulombs dégagés.

Il paraît de toute nécessité, quand on administre un médicament, d'en connaître la dose ingérée ; c'est une des exigences de la thérapeutique qui nous semblent les plus justifiées : les effets ne varient pas seulement avec chaque élément, avec chaque ion, mais avec la dose, quel que soit le mode d'administration. Un certain nombre de méthodes ont été proposées en électrothérapie, dans le but de déterminer la quantité de médicament introduite dans l'organisme.

Tout d'abord, la mesure des constantes physiques du courant se présente comme un moyen très simple ; il n'en est rien, et c'est justement à propos de ces constantes que le problème se pose, car l'on ne saurait admettre qu'on mesure correctement une dose électrothérapique par la déviation de l'aiguille d'un galvanomètre.

Cette considération a sans doute déterminé de nombreux expérimentateurs à employer d'autres méthodes.

Je ne citerai que pour mémoire le dosage par réaction physiologique, irréalisable en médecine pratique.

La méthode chimique consiste à doser le reste de la substance active non introduite dans l'organisme.

Le titrage de la solution après le passage du courant a été indiqué dès l'apparition de la méthode ionothérapique (Foveau de Courmelles, 1890). Il est alors nécessaire d'employer des électrodes spéciales. D'autres expérimentateurs ont employé plus récemment des dispositifs simplifiés : M. Schmidt, employant un iodure, fait agir le courant et dose ensuite la différence de teneur des solutions avant et après l'opération. Chassary pèse une aiguille de cuivre avant et après le passage du courant.

Les déterminations des divers auteurs ne semblent pas indiquer une constance dans les résultats en ce qui concerne la quantité réellement introduite.

C'est que les conditions expérimentales varient d'une opération à l'autre ; il semble en outre, et surtout, que la substance mise en expérience forme avec le septum interpolaire une combinaison stable ou s'y fixe mécaniquement. Aussi doit-on voir dans l'emploi de la méthode chimique la tendance à la recherche d'un coefficient d'introduction. Il faut en effet établir ce qu'une quantité déterminée d'électricité a transporté nettement dans un liquide situé au delà d'une cloison organique.

L'équivalent électro-chimique est une donnée fondamentale de la question, et c'est, non sans raisons, que Schmidt a proposé, en 1908 (1), une nouvelle unité, sous-multiple de l'équivalent électro-chimique, bien plus faible et plus en rapport

(1) Schmidt (Ch.). Médication électroionique. In *L'électricité médicale*, n°s 11 et 12, 1909, et *Revue Scientifique*, p. 399, 1909.

avec la quantité d'électricité utilisée en ionothérapie et qu'il a appelée équivalent électro-ionique.

Quelle que soit l'unité employée, la quantité calculée est un chiffre purement théorique et représente un maximum qui ne peut être atteint (Schmidt). Il doit subir une réduction dont seules de nombreuses expériences peuvent fixer la valeur (1).

Le docteur Ed.-H. Blanc indique, dans une monographie récente (2), qu'il a pu constater que la quantité introduite est non seulement celle prévue par le calcul, mais encore qu'elle est supérieure d'une quantité mal déterminée ; il conclut que, lorsqu'on fait pénétrer dans l'organisme un corps toxique quelconque, il est prudent de considérer comme un minimum, et non pas comme un maximum, la dose indiquée par le calcul.

Ces divergences de vue s'expliquent par la complexité de l'électrolyse médicamenteuse ; l'examen détaillé des phénomènes montre en effet le rôle physique compliqué des tissus interpolaires.

Pour le corps humain, nous pouvons admettre qu'il se produira ce que nous constatons avec une cellule électrolytique munie d'une membrane perméable (ou de plusieurs membranes juxtaposées).

Si l'on établit une différence de potentiel d'un côté et de l'autre du septum, celui-ci sera le siège de plusieurs phénomènes physiques en dehors des réactions chimiques qui peuvent se produire :

a) Dès le passage du courant, il y a diffusion à travers le septum des anions vers l'anode et des cations vers la cathode ;

b) Les ions libérés par le courant peuvent engendrer des

(1) Pour NaI, le chiffre théorique calculé est de 0 gr. 03405 et le chiffre trouvé est de 0 gr. 0265. La correction effectuée dans ce cas est d'environ 1/4 (expérience sur une grenouille), *loc. cit.*

(2) Blanc (Ed.-H.) La beauté de la peau, son entretien par l'électricité. Paris, Steinheil, 1910.

produits secondaires qui, prenant part à l'électrolyse, diffuseront à travers la membrane ;

c) L'eau qui baigne les tissus sera transportée à travers les membranes par ana-phorèse ou cata-phorèse ;

d) Enfin, l'eau transportée par électrosmose atteindra une hauteur maxima, et grâce à la perméabilité de la membrane tendra à s'écouler de l'autre côté du septum.

Ces différents phénomènes physiques se retrouvent dans mes expériences *in vitro* où une seule membrane schématisera, en dehors des phénomènes vitaux, les tissus interpolaires, à cela près qu'un organisme est un voltamètre à liquides complexes (Tripier).

Les interprétations contradictoires des différents auteurs et l'insuffisance des données expérimentales montrent l'intérêt des recherches faites en se plaçant en dehors de toutes considérations physiologiques. Dans le présent travail, je me suis proposé d'étudier le rôle de la membrane pendant l'électrolyse de quelques produits d'usage médicamenteux courant, de déterminer la quantité de substance *utile* transportée au delà d'une membrane organique et d'apporter une solution partielle à ce problème si complexe et pourtant plein d'intérêt.

HISTORIQUE

Il est curieux de constater que Nollet, qui découvrit l'osmose, avait eu la notion de l'introduction des médicaments par *l'osmose exaltée par l'électricité*. C'est ainsi qu'il fit trois fois le voyage en Italie pour être témoin d'expériences de ce genre que, sous divers prétextes, on refusa toujours de répéter devant lui (1).

Nous ne nous attarderons pas sur l'étude des travaux des précurseurs pour reconnaître que la question ne fut nettement posée, au point de vue théorique, médical et expérimental, qu'en 1885, par Lauret (2) dans une thèse souvent citée et qui précise le sujet après les exagérations évidentes et les résultats étonnants de Fabré-Palaprat en 1883. Bien que ce travail eût été fait très sérieusement, ses conclusions ne furent pas admises de suite. L'apparition des théories d'Arrhénius ne fit point éclore de recherches plus complètes en ce sens.

C'est ainsi que Bouchut et Desprès écrivaient en 1889 (3) : « Les décompositions avec transport de matières sous l'influence de la pile, dans un milieu liquide, peuvent légitimement faire admettre la possibilité de faciliter par un courant voltaïque l'absorption cutanée de certaines substances. Une

(1) Bouchut et Desprès. Dictionnaire de médecine et de thérapeutique. Paris, 1889.

(2) Lauret. De l'introduction des substances médicamenteuses à travers la peau saine par l'influence de l'électricité. Montpellier, 1885.

(3) *Loc. cit.*

expérience de Fabré-Palaprat aurait donné, avec l'iode et l'empois d'amidon, des résultats positifs qu'on n'a pas réussi à reproduire depuis. Aussi admet-on aujourd'hui que la prétention de favoriser, au moyen de la pile, l'absorption de certains médicaments, est erronée... Il en est de l'extraction des métaux contenus dans l'organisme (1) comme de l'introduction des médicaments ; des expériences et des résultats ont été annoncés, les faits n'ont pu être répétés devant des témoins compétents. »

Néanmoins, l'année suivante le docteur Foveau de Courmelles prenait un brevet sur l'outillage et le mode d'application du procédé qui nous occupe. « Je portai, dit-il, en médecine, ce qui était banal et bien connu des physiciens, l'électro-chimie, absolument ignorée des médecins à cette époque si proche et si lointaine de 1890. » (2).

La même année, le professeur Weiss se livre à des recherches sur l'électrolyse des muscles (3) et met en évidence la production des phénomènes chimiques à l'intérieur des tissus. Les recherches de Stewart (4) sont du même ordre.

A partir de cette époque, l'expérimentation se multiplie. On ne saurait se dispenser de citer les travaux du professeur Leduc, de Nantes, qui, par de nombreuses communications, a pu retenir l'attention publique sur l'utilisation médicale de l'osmose électrique.

Le lecteur trouvera dans les travaux publiés des éléments historiques suffisants pour que je me sois limité à l'histoire seule de la membrane comme septum organisé et comme élément représentatif des organes vis-à-vis du courant.

Porret, en 1816, avait songé à appliquer aux membranes animales le mode d'étude des septums inorganiques.

(1) Cf. thèse Engel. Nancy, 1873.
(2) Foveau de Courmelles. Paris. L'année électrique, 1908, Béranger.
(3) Weiss. Revue générale des sciences (février 1890).
(4) Stewart. Electrolyse of animal tissus. *Lancet Lond.*, 1890.

Quarante ans plus tard, Wiedemann, puis Quincke, se livrèrent à une étude des plus approfondies de l'osmose électrique, mais leurs recherches ne concernent que les diaphragmes inorganiques.

Munck s'est occupé de la cataphorèse des sels et de l'endosmose électrique. Cohnstein (1) a démontré par de nombreuses recherches l'hémiperméabilité du tissu cellulaire et des globules rouges pour tous les ions métalliques. D'un autre côté, il a reconnu que les membranes du péricarde, de la plèvre, de l'intestin et des reins possèdent une certaine activité physiologique qu'on ne s'explique pas complètement par les forces physiques connues.

Traube-Mengarini (2) a conclu de ses recherches, que, pour les animaux d'espèces très différentes et aussi pour l'homme, la peau vivante est hémiperméable pour les solutions salines. Sous l'action du courant électrique, l'eau passe à travers la peau, ainsi que les substances dissoutes, dès que les liquides sont plus riches en sels que la peau elle-même ou les membranes.

La différence de perméabilité entre les membranes vivantes et les membranes mortes est d'autre part un fait connu. La quasi imperméabilité de la vessie chez le vivant et la perméabilité grossière de morceaux destinés à servir à des expériences en sont un exemple bien simple.

Ces différences de perméabilité ont suggéré à Galeotti (3) la recherche de leur mesure par la détermination des conductivités électriques. Dans ses expériences, après avoir déterminé la résistance de son appareil rempli d'une solution

(1) Cohnstein. La perméabilité physiologique des membranes animales. *Naturwissen. Rundschau*, 11 (529).

(2) Traube-Mengarini. *Atti de l'Ac. d. Lincei*, 5, 14, 1896.

(3) Galeotti. Recherches sur la perméabilité des membranes animales. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, 40, 1902, 481. — Sur la résistance électrique des tissus animaux, *Zeitschr. f. Biologie*, 1902, 389; 1903, 65.

saline à examiner (1), il sacrifie l'animal, enlève rapidement la membrane à étudier, la lave dans la solution en expérience, et l'ayant fixée à un dispositif convenable, mesure la variation de résistance pour des temps différents. De ses mesures, l'auteur a pu conclure que les membranes animales composées d'assises de tissu conjonctif, et limitées par une assise de cellules plates, montrent une perméabilité considérable qui ne change que très peu ou pas du tout par la mort des cellules, ce qui s'explique en ce que ces membranes, qui sont composées de cellules épithéliales spécifiques et différenciées, sont destinées à vivre en contact avec des liquides de concentration différente et se comportent d'une manière particulière pour chaque électrolyte.

Galeotti a remarqué que, sans aucune modification histologique, la conductivité des membranes augmente beaucoup par le chloroforme. Il a étudié entre autres membranes le péricarde du chien, le mésentère du lapin, l'intestin de l'holoturie, le cæcum du lapin, la vessie de la tortue.

La différence de perméabilité entre la membrane vivante et la membrane morte ne semble pas dépendre de modifications de structure du tissu lui-même. Il faut tenir compte néanmoins de ce que les conditions chimiques de la membrane peuvent ne pas être les mêmes que celles de la membrane morte. C'est ainsi que Boyer et Guinard (2), sans faire subir à des chiens aucune opération préalable sur la vessie, ont introduit par le canal de l'urèthre une sonde molle, et au moyen d'une seringue ils ont instillé dans le réservoir urinaire 5 cc. d'une solution à 1 p. 1.000 d'alcaloïdes tels que strychnine, vératrine, cocaïne, etc., portée à la température de 30° à 40°.

(1) Cet appareil est identique à celui employé par Baranetzki (1872, *Pogg. Ann.*) pour l'étude de l'influence de diverses propriétés des membranes sur leur perméabilité.

(2) Boyer et Guinard. *Archives de méd. expér.*, 1894, p. 893.

Les animaux n'ont été ni intoxiqués ni même incommodés, l'épithélium vésical ayant paru ne laisser passer aucun de ces poisons. Les résultats peuvent être différents si l'on introduit dans la vessie une substance capable de dissoudre le mucus qui tapisse la muqueuse vésicale. Ce mucus diminue la perméabilité en formant une sorte de vernis à la surface de l'épithélium. Cependant Barbarroux (1) et Guillot ont trouvé dans le sang et la salive, de l'iode et du lithium introduits dans la vessie sans injection préalable pouvant agir sur le mucus.

La perméabilité constitutive des tissus de l'organisme paraît jouer un rôle indispensable sur la production des processus vitaux. En dehors de la production des phénomènes d'absorption, de diffusion ou d'osmose, qui sans elle ne pourrait exister, elle paraît la cause de diverses forces physiques que la porosité de la matière semble produire. Certains effets constatés font penser que les fonctions physiologiques sont peut-être les manifestations de certaines modalités électriques.

M. Jean Perrin a examiné les conditions qui déterminent le signe et la grandeur de l'osmose électrique. Cette osmose résulte de l'électrisation que la matière de la cloison acquiert par simple contact avec le liquide. Il a remarqué qu'on obtient avec certaines membranes une osmose en sens inverse du courant. La présence des ions H et OH agit sur les phénomènes avec une sensibilité qui peut dépasser celle des indicateurs colorés.

M. Chanoz constate, en séparant le système M. R./H^2O (2) par une membrane rigoureusement lavée, une différence de potentiel importante parfois dans le circuit.

Cette force électromotrice dépend, pour le signe et l'inten-

(1) Barbarroux (T.). Sur l'absorption vésicale. Thèse médecine. Montpellier, 1901.

(2) M. métal. R. radical acide.

sité de la nature de la membrane, de la concentration de M R. et de la position relative de la membrane et du liquide.

J. Duclaux et J.-H. Russenberger indiquent que le phénomène de l'osmose électrique peut être appliqué dans certaines circonstances à donner une image très simplifiée de la contraction musculaire (1).

M. Girard (2) a étudié le rôle que joue dans la perméabilité des membranes aux électrolytes, un phénomène de polarisations dont ces membranes peuvent être le siège. Cette polarisation obéit très exactement à la formule donnée par Helmholtz pour la force électromotrice de filtration. L'expérimentation démontre que l'existence d'une telle polarisation intervient pour une part dans la perméabilité de la membrane aux électrolytes.

L'étude des changements produits par le courant sur le protoplasma mort a fait justice, selon Calgren, de la conception d'une réaction morphologique des organismes vis-à-vis du courant.

On peut donc s'imaginer d'autant plus l'importance du transport électrolytique que Labatut et Leduc ont démontré qu'il y avait substitution d'ions.

Le rôle chimique des membranes a fait l'objet d'une intéressante étude de Flusin.

Ses observations sur les propriétés des septums peuvent être rapportées au cas de l'application du courant, les membranes ayant certainement, sous courant électrique, des propriétés indépendantes de toute action électrolytique.

Les auteurs allemands ont beaucoup étudié ce qu'ils appellent des membranes métalliques obtenues par précipitations, électrolyse ou tout autre procédé permettant d'obtenir des

(1) Duclaux et Russenberger (J.-H.). L'osmose électrique et la contraction musculaire. *Journal de chimie physique*, 28 janvier 1910.

(2) Girard (M.). *Journal de chimie physique*, 9 février 1910.

lames extrêmement minces. Les recherches faites avec de tels septums ont amené Tamman à trouver que la quantité de métal qui se sépare est toujours moindre que la quantité qui aurait dû se séparer d'après la loi de Faraday. La membrane, naturellement située entre deux électrodes, s'enrichit d'un côté de la quantité normale de matière déposée par le courant.

Les observations de Tamman sont à rapprocher des résultats que j'ai obtenus et qui sont également inférieurs au chiffre théorique.

F. Braun (1) a observé la déformation de la membrane d'origine animale sous le courant ; pour éviter les dégagements gazeux, il a employé des solutions de cuivre et de zinc.

De ces différentes recherches, le rôle de la membrane apparaît donc fort complexe. Les auteurs ont montré les phénomènes de tous ordres intervenant dans l'électrolyse à travers une membrane. Or, ces phénomènes interviennent d'une façon capitale dans la médication électroionique.

Comment la pénétration de l'ion médicamenteux se fera-t-elle dans le corps humain ?

Je me suis proposé, pour simplifier la question, de déterminer la quantité de quelques ions médicamenteux, choisis parmi les plus communs en thérapeutique et présentant des particularités chimiques voulues, passant sous l'influence du courant en présence d'une membrane déterminée.

(1) Braun. Endosmose électrique. *Wied. Ann.*, LLXIII, p. 324. — V. *Arch. Electr. Méd.*, p. 46, 1899.

II

DISPOSITIONS EXPÉRIMENTALES

I. *La membrane.* — Dans toutes les expériences d'osmose simple ou électrique, il serait désirable d'opérer avec des membranes théoriques, c'est-à-dire parfaitement homogènes et toujours comparables entre elles quant à la constitution physique et chimique. On ne connaît pas de membrane organique dont l'emploi soit satisfaisant en osmose électrique. Les membranes artificielles en parchemin, collodion, agar, diffèrent forcément entre elles par les diverses circonstances de fabrication.

Quant aux membranes d'origine végétale, elles diffèrent encore plus de l'une à l'autre ; dans un même échantillon, la vascularisation est inégalement répandue, mises à part leur absence de planéité constitutive et la manière dont elles ont été dissociées des tissus adjacents.

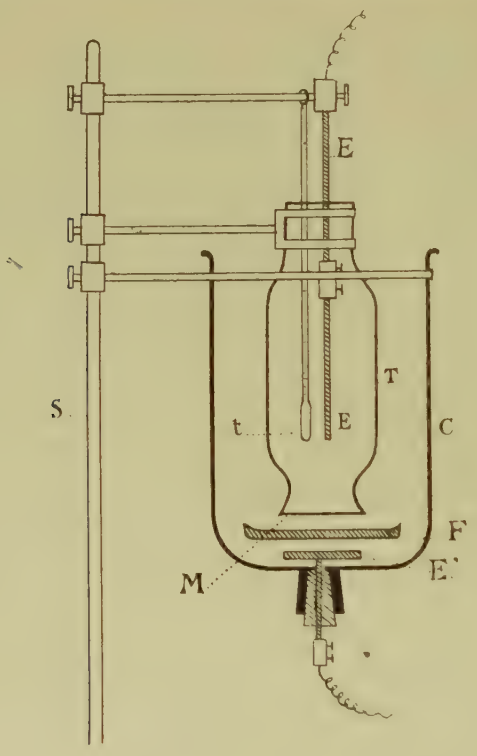
Les différences de propriété d'une membrane à l'autre dépendent en partie des facteurs énumérés et de bien d'autres, et l'incertitude des résultats des études osmotiques est due à cette difficulté.

La plupart des expérimentateurs se sont servis de la vessie du porc, et son mode d'emploi étant déjà connu, c'est la membrane que j'ai employée dans mes recherches.

Je me suis servi de vessies gonflées dès l'abattage de l'animal.

J'ai rejeté le dégraissage à l'éther de pétrole, car le séjour

pendant quelques heures dans une liqueur HCl n 50 paraissait mieux indiquer les parties bonnes à l'expérience, les autres parties trop épaisses et surchargées de graisses étant à rejeter. La vessie était ligaturée pour que l'attaque de la solution chlorhydrique ne se produise qu'à l'extérieur, puis en



cet état lavée longuement sous l'eau. Les morceaux à employer étaient ensuite découpés, lavés et conservés dans le sérum chloruré (Codex).

Je n'ai jamais constaté de putréfaction.

II. — *Appareil.* — J'ai employé le dispositif suivant. La membrane M a été tendue sur un manchon de verre T d'un

diamètre extérieur de 50 millimètres et d'un diamètre intérieur de 46 millimètres. Ce manchon était, à une distance de 1 centimètre 5 de son extrémité, renflé en une chambre de 65 millimètres de diamètre.

A l'intérieur de ce manchon se trouve une électrode E formée d'une lame de platine, elle est maintenue au milieu du tube par une pince fixée à un support S.

Sur ce même support, une autre pince maintient également le manchon.

A l'intérieur de ce manchon et parallèlement à E est placé un thermomètre t.

L'autre électrode E' se compose d'un fil de platine de 2 millimètres d'épaisseur et formant un anneau de 3 centimètres 5 de diamètre. Cette électrode est fixée par un bouchon (que traverse la partie libre du fil de platine), à la tubulure d'une cloche de verre C, maintenue sur le support l'ouverture en haut.

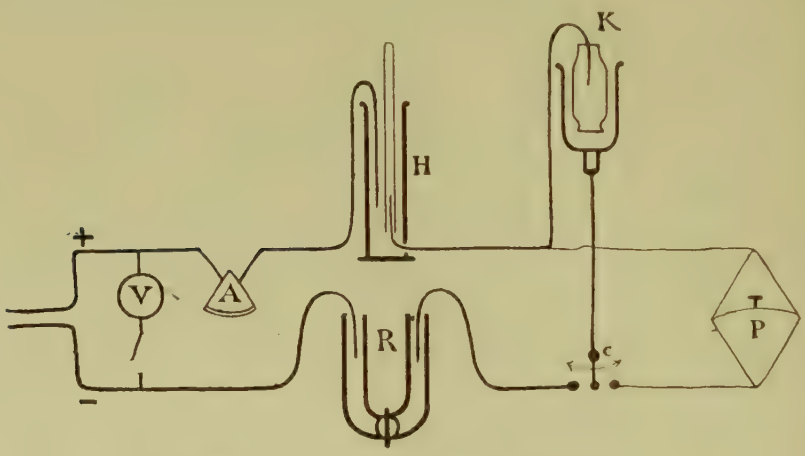
Cette cloche est d'une contenance de 750 cc.; sur le fond de la cloche et sur le bouchon, on a coulé de la paraffine.

Les volumes de liquide employés sont d'un côté et d'autre 250 cc.; une solution est placée dans le manchon, l'autre dans la cloche. L'égalité de niveau des deux liquides en expérience s'obtient par le glissement sur la tige du support de la pince maintenant le manchon.

C'est également par le glissement sur la tige du support de la pince maintenant l'électrode supérieure que s'obtiendront certaines variations de résistance.

Ayant constaté que des bulles gazeuses se dégageant de l'électrode inférieure venaient se déposer à la surface de la membrane, j'ai place au-dessous de celle-ci une capsule plate de porcelaine F d'un diamètre de 7 centimètres, obligeant les bulles gazeuses à s'échapper dans l'espace annulaire compris entre la membrane et la cloche. J'évitais ainsi une diminution

de la surface active de la membrane, mais j'ai constaté en même temps que j'obtenais par ce dispositif une résistance moindre et une plus grande régularité dans l'intensité, ce qu'il faut attribuer à une diminution de la densité du courant plus régulièrement réparti dans la masse liquide.



K. Appareil. (*Fig.* 2) R. Rhéostat.
H. Voltamètre. P. Pont à corde.
V. Voltmètre. C. Interrupteur.
A. Ampèremètre.

Des bornes du dispositif à l'électrolyse, indépendamment du circuit, partent deux conducteurs (avec interrupteur), reliés à un pont à corde-téléphone destiné à mesurer la résistance du système, d'après la méthode de Kohlrausch.

Chacune des électrodes de mon appareil aboutit à l'un des pôles du circuit qui comprend les instruments de mesure suivants :

Un voltamètre à eau acidulée ;

Un milliampèremètre ;

Un voltmètre (1).

(1) Les indications du voltmètre ne sont précises que si sa résistance propre est infiniment supérieure à celle du circuit, ce qui n'est pas le cas dans nos opérations. Il passera donc dans le voltmètre placé en dérivation, selon la loi

Dans le circuit sera placé un rhéostat à liquide acidulé, à conductibilité appropriée aux expériences.

Tel est le dispositif (*Fig.* 2) employé pour mes déterminations et qui a été, après de longs essais antérieurs, amené à cette simplicité, de manière à éviter toutes corrections et à réduire les chances d'erreur au minimum.

Il n'y a point de thermostat, car les mesures sont indépendantes de la température et de la conductivité du système, la quantité d'électricité seule devant être mesurée par rapport à la substance dosée ultérieurement dans les liqueurs.

Le courant employé est pris sur un secteur de la ville à 55 ampères et 110 volts. Afin d'être placé dans les conditions analogues à celles indiquées pour l'application médicale de la méthode, il a été réduit à environ 70 volts, à l'aide du rhéostat liquide dont l'action s'ajoutait à la résistance déjà considérable de l'appareil.

Nous pouvions ramener l'intensité à une valeur de quelques milliampères, mesurés avec un galvanomètre de Gaiffe.

L'intensité variait soit en écartant les électrodes de l'appareil, soit en agissant sur le rhéostat à liquide.

J'aurais voulu rester dans les limites de l'intensité des courants utilisés en électrothérapie. On verra plus loin, dans un tableau emprunté à Bardet, que ces courants sont très faibles. Ces intensités varient de 5 à 30 milliampères. L'observation de leur valeur m'aurait amené à donner une trop grande durée aux déterminations, indépendamment d'autres considérations.

Pour la commodité de mes expériences, j'ai utilisé des courants de 60 à 250 milliampères.

Pour placer la membrane sur son siège, il faut prendre une

des courants dérivés, un courant d'intensité porportionnelle à sa résistance, par rapport à celle du circuit. Par suite, les indications que nous aurons ne seront qu'approchées; nous en avons néanmoins conservé l'emploi, car il nous donnera des renseignements sur la valeur du courant dans le circuit principal.

portion de vessie de dimensions notablement supérieures à celle de l'extrémité du tube, retirée depuis peu de la solution chlorurée dont il sera parlé plus loin, dans laquelle elle trempait pour rester molle. Elle sera tendue modérement sur le tube et fixée avec une ficelle mouillée. Pour rendre le joint complètement étanche, j'ai eu recours à l'artifice suivant : sur la membrane était tendu un papier de dimensions inférieures à la vessie : la membrane, après avoir été ébarbée et ainsi recouverte était plongée dans un bain de colophane fondue. Après refroidissement, je découpais sur la membrane, le cercle de papier qui a protégé la surface utile, tandis que la ficelle et le joint restent recouverts d'une couche de l'isolant qui donne une fermeture hermétique.

Par ce dispositif, la partie de la membrane qui entre en expérience est parfaitement délimitée.

Je m'étais proposé de mesurer l'entraînement mécanique d'un système placé entre deux électrodes : il ne m'a point été possible à mon regret d'effectuer ces déterminations et la succincte description du dispositif que j'avais établi indiquera au lecteur les difficultés rencontrées pour l'établissement de telles mesures.

Cet appareil se composait d'un thermostat dans lequel était placé un récipient renfermant sur sa partie inférieure une cuvette où plongeait une électrode de platine et contenant une solution d'expérience.

A la partie supérieure du récipient était fixée une cloche obturée par la membrane et renfermant l'autre électrode. Cette cloche était munie d'un thermomètre, d'un tube à entonnoir à robinet, destiné au remplissage et d'un tube capillaire recourbé à angle droit, à une certaine hauteur, de manière à ce que le poids de la colonne liquide pesant sur la membrane soit constant. Par le tube à robinet était introduite l'autre solution d'expérience.

Voici ce qu'il me fut donné de constater dans le fonctionnement de cet appareil : il est extrêmement difficile de réaliser l'isothermie des liquides, car la température du système ne dépend pas des volumes des liquides en expérience, ni du réglage du thermostat ou de sa sensibilité ; mais tout courant électrique détermine des effets calorifiques qu'on ne peut régler par un dispositif extérieur.

Quant aux gaz dégagés par l'électrolyse, il est difficile de les recueillir dans un appareil destiné à la mesure d'un débit, et j'ai remarqué, d'autre part, que dans les dispositifs spéciaux employés par certains auteurs, la difficulté était à peine tournée par l'emploi d'électrodes en métaux se combinant avec ces gaz, ce qui lui nécessite des corrections incertaines et importantes qui enlèvent à la lecture du niveau horizontal de la colonne capillaire, toute sa simplicité et sa précision ; de plus, l'évaluation du débit liquide est faussée par le fait de la déformation du septum sous l'influence du courant et de l'augmentation du volume, du liquide au-dessus de la membrane. Il serait de toute nécessité d'employer une membrane indéformable, ce qui, dans le cas des septums d'origine biologique, est pratiquement irréalisable.

Dans un autre ordre d'idées, sous l'influence de l'électrolyse, le nombre de molécules où d'ions s'étant accru par le fait de la dissociation, la pression osmotique se sera encore accrue. Les mesures d'entraînement cataphorétique ou électrolytique étant simultanées des mesures de pression osmotique et se juxtaposant, il est bien difficile de dégager un phénomène de l'autre. Pour éviter tout calcul, j'ai pris une solution de sucre (non électrolyte) d'un côté de la membrane, et une solution de NaCl de l'autre, cette solution étant mise au moment de la fermeture du circuit, de manière à éviter toute diffusion qui aurait rendu la solution sucrée conductrice. La solution saline remplissait en quelque sorte le rôle d'électrode

s'appliquant exactement sur la membrane. Le système a donné une dénivellation identique avec et sans courant. La membrane employée était une vessie de porc et peut-être penserait-on retrouver ainsi que la quasi imperméabilité n'existe pas.

J'aurais pu croire que la membrane animale était un obstacle sérieux au passage du courant ; j'ai répété l'expérience après que la solution saline avait diffusé, et j'ai constaté que le courant passait avec une facilité progressive.

J'ai employé à la place de la solution sucrée une solution de résorcine, sans résultats plus caractéristiques.

Ces essais ont montré les difficultés de la mesure du solvant entraîné ; cette détermination n'a pas du reste un intérêt particulier dans le cas qui nous occupe.

III. — Solutions. — a) *Choix des électrolytes.* — En présence des nombreux médicaments utilisés jusqu'à ce jour en électrothérapie, j'ai limité mon étude à quatre ions, deux minéraux et deux organiques.

Parmi les ions minéraux, j'ai choisi le lithium comme type d'ion à poids atomique léger [Li = 7], et l'iode à cause de son poids atomique élevé [I = 127] ; de plus, le lithium est un cation et l'iode un anion.

De même, parmi les ions organiques, j'ai choisi un acide et une base, l'acide salicylique [$C^7H^6O^3 = 138$] (anion) et la quinine [hydrate bas. = 378] (cation).

J'ai utilisé les sels suivants :

Chlorure de lithium ;

Iodure de sodium ;

Salicylate de sodium ;

Bichlorhydrate ou chlorhydrate neutre de quinine.

b) *Titre des solutions.* — Il n'y avait aucune raison pour employer des solutions au titre habituel des liqueurs d'analyse ; mais mon attention a été retenue par la notion d'isotonie.

J'ai été conduit à recevoir dans une solution isotonique au sérum sanguin les produits libérés de solution de même pression osmotique.

J'ai employé dans toutes mes déterminations soit à un pôle soit à l'autre, une solution NaCl à la concentration de 9 gr. 7 dans 1.000 cc. Mais lorsque j'électrolysais NaI en présence de NaCl, il se dégageait sous le courant du chlore, qui déplaçait l'iode sous le compartiment positif. A la solution chlorurée fut substituée une liqueur de soude isotonique qui retenait tout l'iode à l'état combiné et non volatil ; mais, dans ce cas, la soude attaquait le diaphragme (vessie) qui ne pouvait résister au traitement imposé. Le simple examen de la membrane et au surplus, l'augmentation de la conductibilité du système, indiquaient des altérations trop fortes pour que la détermination pût avoir une valeur acceptable. Pas une membrane ne résista après le dégagement au voltamètre de 30 cc. d'hydrogène. La membrane mise dans la solution sodique sans courant pendant une heure, était incomparablement moins altérée. Que la désagrégation doive être attribuée à l'accumulation dans le compartiment négatif des molécules caustiques primitivement répandues dans la totalité du liquide, où à l'action du courant, la concentration de la liqueur de soude de 6 gr. 477 pour 1.000, isotonique au sérum sanguin, devait être rejetée.

Mais si j'avais abaissé le titre des solution isotoniques de façon à réaliser une électrolyse quasiment inoffensive pour la membrane, la conductivité du système se serait par trop abaissée, et en outre, l'analogie de teneur avec le sérum humain de la solution chlorurée aurait disparu. J'ai considéré que les phénomènes osmotiques que je voulais éviter en employant des liqueurs isotoniques de part et d'autre de la membrane ne pouvaient avoir que bien peu d'importance en comparaison des phénomènes dus au courant. De plus, Traube a montré (1)

(1) Traube. *Journal de Chimie physique*, 25 octobre 1910.

qu'il ne s'établira jamais un équilibre osmotique entre deux solutions également concentrées du même sel et séparées par une membrane. C'est ainsi qu'il se produit une osmose à travers la membrane de l'intestin vivant et la peau des grenouilles, même si des deux côtés de ces cloisons se trouve le même liquide (sérum sanguin).

Ces expériences s'expliquent simplement si l'on réfléchit que la membrane intestinale à l'intérieur, la peau des grenouilles à l'extérieur, sont très riches en lipoïdes et que la tension superficielle de contact lipoïde-solution aqueuse est notablemnt plus faible que la tension de contact protoplasma-sol. aqueuse.

J'ai conservé donc par analogie avec l'électrolyse *in vivo*, la solution chlorurée à l'isotonie au sérum sanguin, étant donné que dans les conditions expérimentales, il n'y avait à craindre aucun effet caustique sérieux, et que d'autre part, cette solution saline est convenablement conductrice. Mentionnons que nous avons tenté de recueillir l'iode libéré dans des solutions de carbonate d'ammoniaque et de tartrate neutre de potassium, sans que les résultats nous aient montré un avantage quelconque à employer ces solutions plutôt que la liqueur chlorurée.

Quant aux solutions médicamenteuses, j'en ai fixé la teneur d'après les considérations suivantes : il a été avancé ainsi qu'on l'a vu plus haut, que les quantités introduites par le courant avaient comme minimum l'équivalent électrochimique (H. Blanc). Cette assertion pouvait être vérifiée accessoirement en plaçant, à l'une des électrodes, une quantité de substance active précisément égale à celle qui devait être entraînée selon la loi de Faraday, pour une quantité d'électricité mesurable à la cloche graduée du voltamètre, sans avoir à remplacer cette cloche au cours d'une même opération. La cloche étant de 100 cc., dans le cas où la quantité de substance

correspondant à un nombre de cc. d'H au voltamètre aurait été complètement entraînée (ou presque), je pourrais le constater. J'ai donc déterminé, par un calcul simple, le poids du corps devant être déplacé complètement si la membrane n'existait pas, après un dégagement de 69 cc. d'H, correspondant, à 10 ampères minutes. J'ai dissous ce poids dans 250 cc. d'eau, quantité de liquide employée à chaque électrode.

Chaque équivalent-gr. exigeant, pour sa décomposition, une quantité d'électricité égale à F coulombs F=96540, une ampère-heure mettra en liberté la fraction $\frac{3600}{96540}$=0,0373 d'un équivalent électrochimique.

Chaque solution contiendra par volume mis en expérience :

$$M \times \frac{0{,}0373 \times 10}{60}$$

et par suite pour :

Iodure de sodium.....	0 gr. 093
Chlorure de lithium.....	0 gr. 264
Quinine, chlorhydrate neutre.....	2 gr. 446
Salicylate de soude.....	0 gr. 097

c) *Dosage des solutions.* — Nous avons appliqué au dosage de nos liqueurs des méthodes physiques qui non seulement cadrent avec cette étude de chimie-physique physiologique, mais qui présentent une sensibilité particulière nécessaire, étant donné les faibles quantités de substance mises en jeu dans les expériences.

Pour l'iode, nous avons employé le dosage colorimétrique en solution sulfocarbonique ; pour l'ion salicylique, le dosage colorimétrique à l'état de salicylate ferrique ; pour le lithium,

la méthode spectroscopique ; pour la quinine, la méthode fluoroscopique.

Iode. — Les solutions sulfocarboniques d'iode possèdent une belle coloration violette, donc l'intensité à épaisseur constante est, pour de faibles concentrations, proportionnelle à la quantité du métalloïde dissous. On peut donc doser directement, par colorimétrie, de petites quantités d'*iode libre*, en le dissolvant dans CS^2 et comparant le liquide obtenu à une solution sulfo-carbonique, préparée avec une solution titrée.

D'autre part, les iodures et les azotites alcalins dont la solution est incolore, réagissent mutuellement en milieu acide, en mettant l'iode en liberté. En dissolvant dans CS^2, l'iode libéré dans ces conditions, on pourra le doser colorimétriquement.

J'ai fait une série de tubes témoins avec des solutions de titres connus d'iode, de nitrite de soude et d'acide sulfurique. Les mêmes solutions de nitrite et d'acide, en mêmes proportions, m'ont servi dans les dosages.

En certains cas, j'ai effectué d'abord le dosage direct de l'iode libéré par l'électrolyse en solution sulfocarbonique. Employant ensuite le nitrite acidifié, je pouvais connaître l'iode combiné contenu dans la liqueur.

Acide salicylique. — J'avais d'abord songé à doser l'acide salicylique par le titrage d'un excès d'iode non combiné, soit en solution sulfocarbonique et colorimétriquement, soit en dosant l'excès d'iode par l'hyposulfite de soude. (Voir Denigès.) J'ai pu constater, après l'électrolyse à travers la membrane, que les solutions ont pris une coloration brune qui gêne considérablement, mais aussi que la combinaison iodosalicylique n'est pas immédiate et que, dans son ensemble, cette méthode n'était pas applicable. Il en est de même pour le dosage par excès de brome, et dans ce cas, le précipité bromosalicylique

est trop peu soluble dans le mélange alcoolico-chloroformique.

Je mentionne également, comme n'ayant pu être appliquée, la méthode de dosage par la potasse titrée de la fonction phénolique en présence de Bleu Poirier.

Des essais ont montré que la réaction qualitative des salicylates en présence des sels de fer se produit avant et après l'électrolyse, mais si la précipitation de la liqueur salicylique en présence des acides minéraux se produit avant l'électrolyse, il n'y a après celle-ci pas de précipité dans la liqueur où a pénétré le salicyl-ion ; cependant la coloration caractéristique par les sels de fer se produit. Il semble y avoir là un fait qui indique que la molécule salicylique a subi des modifications.

Quoi qu'il en soit, les colorations des corps salicyl-ferriques étant identiques dans les solutions ordinaires ou post-électrolytiques, j'ai pu l'utiliser colorimétriquement.

On peut objecter que les acides minéraux empêchant la réaction colorée de se produire, les acides se formant aux dépens de la solution chlorurée pourront gêner les réactions colorimétriques. Des essais ont montré que dans une solution de salicylate de soude acidulée par de l'acide chlorhydrique jusqu'à acidité égale à celle des solutions où avait passé le courant, la coloration n'était point modifiée.

Les colorations ferrico-salicyliques ne sont pas identiques suivant la dilution. Une prise progressivement étendue d'eau permet de constater des changements notables de teinte ; deux solutions de titre faiblement différent ne sont point comparables au colorimètre. Les solutions assez concentrées sont rougeâtres ; moins concentrées, elles sont violet-franc ; à un titre faible, elles sont lie de vin. Une série de tubes à des concentrations différentes permet de constater qu'au-dessous de la teneur de 0 gr. 115 dans 1.000 cc., la teinte lie de vin ne

peut être comparée aux teintes de teneurs plus fortes qui se prêtent mieux à des comparaisons entre elles :

gr. 1			2	
0,50	0,40	0,15	0,11	0,08
dans 1.000 cc.			dans 1.000 cc	
violet			vineux	

La coloration la plus foncée, une fois obtenue par l'addition d'un sel de fer, ne change pas sensiblement par un excès de ce sel, si évidemment cet excès n'est pas exagéré.

Dans l'ordre des concentrations de la colonne 1 ci-dessus, le rapport des teintes n'est pas exact : par suite l'emploi du colorimètre a été écarté.

J'ai donc effectué les dosages en diluant la prise d'essai jusqu'à couleur égale à celle d'un tube type, le sel de fer employé était l'alun ammoniacal. Le dosage doit se faire peu après l'électrolyse ; si l'on attend, la solution s'altère ou laisse déposer des cristaux difficilement solubles : leur dissolution à chaud modifie le titre de la liqueur. Cependant ces cristaux examinés au microscope ont paru être en tous points comparables aux cristaux d'acide salicylique.

Lithine. — J'ai employé le procédé indiqué en 1875 par Truchot et Fredet, pour le dosage spectroscopique du lithium dans les eaux minérales :

« Dès qu'une eau contient 5 milligrammes de LiCl par litre, l'observation directe suffit pour constater la présence du sel alcalin. On peut aller plus loin et doser en quelques minutes, à 2 ou 3 milligrammes près, la proportion de lithine contenue dans une eau minérale. On a préparé des solutions types de LiCl contenant par exemple 5, 10, 15 milligrammes, jusqu'à 40 milligrammes de ce sel par litre d'eau.

Le fil de platine qui sert à introduire une goutte de la liqueur dans la flamme au devant de la fente du spectroscope

est très fin et contourné en hélice, de manière à former à son extrémité un petit cylindre creux qui retient toujours une goutte de même volume. On le trempe dans l'eau minérale et un aide l'introduit dans la flamme pendant qu'on observe l'intensité et la durée de la raie rouge.

Puis cette raie ayant disparu, on répète l'expérience après avoir plongé le fil de platine dans une solution type. En ayant la précaution de passer ce même fil dans la même partie de la flamme (sur le bord et non au centre), la durée du phénomène ne change pas et l'intensité de la raie montre facilement si on a choisi le type correspondant » (*De la lithine dans les eaux minérales de Royat*, par P. Truchot et G.-E. Fredet, Paris, Delahaye, 1875).

Quinine. — J'ai utilisé la méthode fluoroscopique élaborée par Denigès.

Liquides témoins. — On prépare une solution de 0 gr. 17 de sulfate de quinine officinal dans suffisamment d'eau acidulée par l'acide sulfurique à 1/100 en volume pour faire 100 cc. Le liquide renferme par litre 1 gr. de quinine anhydre. On en prend 5 cc. qu'on étend avec de l'eau à 100 cc., ce qui représente une nouvelle solution. S' à 50 milligrammes de quinine anhydre par litre. On mesure 10 cc. de liquide S, on le met dans un tube..., c'est le premier tube témoin, il correspond par son intensité de fluorescence à une solution renfermant 50 milligr. de quinine anhydre par litre. On prépare cinq autres tubes aussi identiques que possible, qui porteront sur l'étiquette les numéros 40, 30, 20, 10 et 5, correspondants à autant de milligrammes de quinine par litre.

Leur contenu aura été obtenu comme celui du tube 50, mais en complétant à 10 cc., 8, 6, 4, 2, et 1 de la liqueur S'. (*Bulletin des travaux de la Société de pharmacie de Bordeaux*, page 101, 1904.)

J'ai traité, avec les solutions qui m'avaient servi à établir les tubes témoins, les prélèvements mis en tubes ; mais l'acidification a été faite sur la totalité de la solution réceptrice étendue ainsi d'un volume connu. Par ce moyen, j'obtenais la dissolution d'un précipité formé (hydrate de quinine assez peu soluble). La comparaison des tubes a été faite sous un volet fenêtré exposé au soleil et muni d'un verre violet vineux qui indiquait nettement les différences de fluorescence.

III

EXPÉRIENCES ET DÉTERMINATIONS

L'appareil étant disposé comme il a été dit précédemment, la surface de la vessie étant toujours placée de la même manière, la paroi interne du côté du chlorure de sodium, la solution de celui-ci dans le manchon, afin de faciliter les prélèvements, le courant est établi dans un sens tel que l'ion étudié traverse la membrane, de la cloche dans le manchon. Pour l'iode et l'acide salicylique, c'est le pôle positif qui se trouve à l'intérieur du manchon ; pour le lithium et la quinine, c'est le pôle négatif.

Pour chaque expérience, j'ai employé la solution active au vol. de 250 cc. et 250 cc de solution isotonique chlorurée.

Avant de fermer le circuit, je mesurais la résistance du système par la méthode de Kohlrausch en notant la température ; puis, le circuit du pont à corde interrompu et le courant continu lancé dans l'appareil, j'observais l'ampèremètre et surveillais le dégagement d'hydrogène dans le voltamètre.

Je pouvais également suivre l'action chimique produite par la coloration jaune de plus en plus intense que prenait la dissolution de chlorure de sodium. Dans le cas de l'iode, on pouvait également suivre l'action chimique par une coloration brune ; dans celui de l'acide salicylique, il se produisait une coloration variant du rose au brun, et enfin, pour la quinine, celle-ci

étant mise en liberté dans une liqueur basique, il se produisait un précipité blanc qui augmentait progressivement.

Lorsque je jugeais bon de mettre fin à l'expérience, je notais le temps écoulé, qui a varié de dix minutes à plusieurs heures. A ce moment, le courant étant interrompu, je notais la température des liquides et mesurais de nouveau la résistance du système avec le pont à corde.

L'appareil étant démonté, la solution chlorurée qui avait reçu l'ion transporté était recueillie dans un vase propre et sec.

J'ai remarqué qu'il est nécessaire de procéder au dosage aussitôt après le passage du courant, car les substances introduites sous son influence sont en état instable.

D'autre part, les produits secondaires de l'électrolyse (Cl et ses composés et NaOH) ne tardent pas à réagir sur eux. Par exemple, dans le cas de l'iodure de sodium, l'iode libéré se trouve en présence de chlore ; pour l'ion salicylique, il se produit une altération, car la coloration augmente ; l'édifice moléculaire de l'acide salicylique est certainement modifié, la liqueur brune, en effet, redevient incolore par l'addition d'un acide minéral, mais elle ne précipite plus comme le font les solutions non électrolysées (formation de cristaux d'acide salicylique).

Le dosage doit donc être immédiat, et on ne peut effectuer les dosages par séries après avoir réservé les liqueurs.

La solution active peut être dosée tout comme la solution réceptrice ; mais comme elle est plus concentrée, son dosage par les méthodes que j'ai employées est plus délicat, et je n'aurais pas été davantage à l'abri des réactions secondaires.

Le dosage effectué, et la quantité d'ions transportés déterminée, je procédais à la lecture du volume d'hydrogène dégagé dans le voltamètre ; ce dernier, qui s'était échauffé pendant l'expérience, avait pu reprendre la température du labo-

ratoire. Les niveaux des liquides étant égalisés, la lecture était faite ainsi que les corrections d'usage, et je pouvais alors calculer facilement la quantité d'électricité qui avait traversé l'appareil pendant la durée de l'expérience.

Dans l'électrolyse de solutions iodurées, j'ai évité l'agitation de la solution chlorurée qui se chargeait d'iode, pour éviter la perte par volatilisation de ce corps. Les zones inférieures du liquide contenu dans le manchon s'en saturaient et diffusaient faiblement ; la membrane en contact avec cette solution saturée fixait un peu d'iode et se colorait fortement en jaune.

D'une manière générale, il m'a paru que ces phénomènes d'osmose électrique se compliquaient par l'attaque plus ou moins marquée de la membrane.

Cependant, lorsqu'on lance le courant, un abondant dégagement gazeux se produit au voltamètre, en même temps que le galvanomètre indique une intensité qui peut atteindre un ampère : l'intensité décroît progressivement jusqu'à la fin de l'opération.

Celle-ci terminée, un galvanomètre mis en circuit accuse une force contre-électromotrice de plusieurs mmA.

J'ai mesuré la résistance du système pour savoir s'il se produisait, pour une cause quelconque, des changements sensibles de conductivité pendant le cours de l'électrolyse. Cette conductivité varie peu pour le même morceau de membrane. On constate néanmoins toujours une augmentation à la fin de l'opération. Mais dans les chiffres indiqués plus loin, au cours de la même expérience, la température s'élevait considérablement, et l'augmentation de la conductivité s'explique en partie par l'échauffement du système.

On remarquera que les résistances indiquées paraissent en contradiction avec la loi de Ohm ; en effet, $R = e/i$, on aurait des résistances bien supérieures. Mais ce seraient celles du circuit entier, appareil et rhéostat compris, tandis que notre

dispositif était conçu pour mesurer seulement la résistance de la membrane et des couches liquides, variables d'ailleurs entre les deux électrodes, résistance mesurée aux bornes de celles-ci. Ces résistances n'ont rien de spécifique ni de comparable, et on ne doit voir dans les chiffres indiqués que la conductivité pour une même opération.

Je n'ai considéré dans mes déterminations que la quantité de substance introduite en fonction du nombre de coulombs, indépendamment de tout autre effet physique ou chimique.

Dosages. — C'est par le dosage du chlore libre transporté d'une zone à l'autre de l'appareil que j'ai cherché à me renseigner sur les effets du courant. Quoique l'appauvrissement en chlore dût se produire dans la région catodique, je n'en ai pas trouvé la confirmation dans mes dosages.

Voici les chiffres d'une expérience :

Des quantités égales (250 cc.) de solution NaCl à 5,8 pour 1.000 étant mises dans l'appareil, le courant ayant un potentiel de 75 volts et l'intensité de 30 mmA, une prise d'essai prélevée après les temps suivants était saturée par une solution N/100 d'azotate d'argent.

1/2 heure	2 cc.	1 cc. 8
1 heure	2 cc. 1	2 cc. 2
1 h. 30 m.....	2 cc. 3	2 cc.
2 heures	2 cc. 1	2 cc. 2

Les différences observées dans ces cas sont exclusivement attribuables au manque d'homogénéité des liqueurs dans chaque cellule.

De telles déterminations ont été répétées en grand nombre Il y a bien des difficultés à doser le chlore effectivement libéré, tant pendant l'électrolyse de solutions chlorurées que des solutions médicamenteuses : on sait en effet que les pro-

duits formés pendant l'électrolyse des chlorures alcalins (1) sont nombreux et réagissent les uns sur les autres.

L'*entraînement* semble donc être de peu d'importance dans le milieu homogène

En ce qui concerne un milieu hétérogène, les phénomènes ont été tout différents

J'ai facilement reconnu que les ions négatifs ou positifs passaient d'un compartiment dans l'autre. Les dosages faits dans l'une et dans l'autre solutions ont donné des chiffres complémentaires à peu de chose près.

J'ai dosé l'iode retenu par la membrane ; lorsque ce corps n'était pas retenu mécaniquement à l'état métalloïdique, la quantité d'iode combiné était négligeable.

J'ai opéré les dosages différentiels d'iode libéré par le courant et d'iode ayant pu diffuser à l'état d'iodure dans la zone positive ; je n'ai pu en déceler en aucun cas.

Pour chacun des ions étudiés, j'ai fait des expériences de deux genres, les unes dans un temps quelconque en opérant des prélèvements au cours de l'expérience, les autres en faisant passer le courant pendant le même temps, mais en faisant varier l'intensité.

Dans les tableaux suivants :

t représente le temps en minutes ;
v — le nombre de cc. dégagés au voltamètre ;
q — la quantité d'électricité ;
p — le poids d'ions libérés calculé théoriquement en grammes ;
i — l'intensité en ampères.
r_1, r_2 représentent les résistances, avant et après une opération, en ohms ;

(1) Forster et Muller Electrolyse des chlorures alcalins. *Zeitschr. f. Electrochimie*, I. 1. x. Résumé dans notes *Arch. Electr. méd.*, 1903, p. 433.

TABLEAU I

Chaque expérience faite avec une membrane neuve

Les chiffres horizontaux se rapportent à autant d'expériences différentes :

v.	Q.	p	: P	$\frac{p}{P}$	r_1	r_2
			IODE			
48 cc.	415	0,24	0,54	0,44	400	360
46	400	0,10	0,52	0,19	480	420
47	408	0,19	0,53	0,35	630	600
80	695	0,35	0,102	0,32	400	350
96	834	0,47	0,11	0,42	370	360
54	470	0,38	0,62	0,62	340	310
			ACIDE SALICYLIQUE			
57 cc.	495	0,206	0,64	0,32	450	400
86	747	0,100	0,97	0,10	300	280
34	295	0,156	0,36	0,48	325	300
78	677	0,39	0,95	0,42	500	470
70	608	0,45	0,86	0,50	500	390
			QUININE			
100 cc.	869	0,62	3,39	0,19	700	550
88	765	0,99	2,98	0,34	455	415
40	348	0,51	1,26	0,41	520	480
26	226	0,24	0,88	0,27	560	500
51	443	0,80	1,72	0,46	500	450
			LITHIUM			
72 cc.	624	0,025	0,041	0,54	700	580
86	747	0,052	0,062	0,83	550	420
99	861	0,04	0,067	0,6	615	600
56	487	0,023	0,034	0,68	490	460

TABLEAU II

Les chiffres indiqués ont été, pour chaque corps, déterminés avec une même membrane. Les chiffres horizontaux se rapportent à autant d'expériences différentes.

t	Q	i	p	P	$\frac{p}{P}$	r_1	r_2
				IODE			
17	147	0,04	0,05	0,19	0,26	700	525
28	233	0,06	0,09	0,32	0,28	700	600
34	295	0,08	0,11	0,37	0,29	450	400
36	313	0,08	0,11	0,41	0,26	550	500
42	365	0,10	0,14	0,44	0,31	600	500
47	408	0,11	0,19	0,53	0,35	630	600
				ACIDE SALICYLIQUE			
13	113	0.030	0,018	0,14	0,12	700	650
33	286	0,077	0,032	0,37	0,09	415	370
47	408	0,11	0,056	0,53	0,11	715	680
60	521	0,14	0,080	0,67	0,12	400	300
86	747	0,02	0,100	0,97	0,10	300	280
				QUININE			
15	130	0,035	0,24	0,40	0,62	550	500
25	217	0,06	0,52	0,084	0,63	540	500
50	434	0,12	1,7	1,35	0,52	400	300
60	521	0,14	1,3	2,03	0,64	600	505
83	722	0,20	1,3	2,81	0,48	470	440
88	765	0,21	0,99	2,98	0,34	455	415
				LITHIUM			
36	313	0,08	0,010	0,023	0,43	530	507
42	365	0,10	0,016	0,026	0,61	600	520
72	626	0,17	0,025	0,051	0,54	550	420

Chaque expérience a duré une heure, l'appareil étant démonté et remonté ensuite.

J'ai fait varier l'intensité d'une détermination à l'autre : cette intensité n'était d'autre part pas constante pendant la durée de chaque opération ; c'est la valeur moyenne qui en figure ici.

TABLEAU III

Chaque expérience a été faite avec une membrane neuve

Au cours d'une même opération, et à des époques successives, des prélèvements ont été faits.

Expérience	t	v	Q	p	P	$\frac{p}{P}$	
				IODE			
N° 1 V. Fig. 3	28	17	147 7	0,06	0,19	0,31	$r_1 = 400$
	39	22	191 0	0,10	0,24	0,41	
	60	25 5	221	0,12	0,29	0,41	
	75	31	269	0,15	0,35	0,42	
	97	33	286	0,16	0,37	0,45	
	137	38 5	334	0,17	0,43	0,39	
	165	48	415	0,24	0,54	0,44	r_2 Y 360
N° 2 V. Fig. 4	15	6 9	60	0,02	0,089	0,22	$r_1 = 480$
	26	15	130	0,027	0,17	0,15	
	40	25	217	0,06	0,28	0,21	
	62	32	278	0,08	0,36	0,22	
	72	46	400	0,10	0,52	0,19	$r_2 = 420$

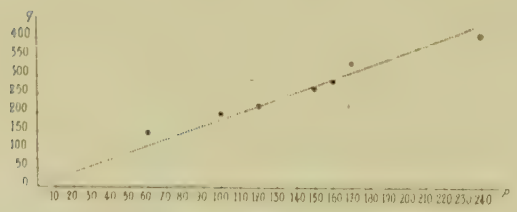


Fig. 3

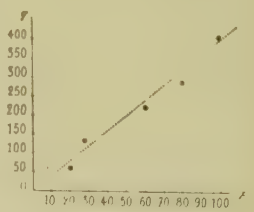


Fig. 4

ACIDE SALICYLIQUE

Expérience	t	v	Q	p	P	$\frac{p}{P}$	
N° 3 V. Fig. 5	10	7	69	0.04	0.08	0,50	$r_1 = 450$
	19	19	165	0.09	0.21	0,42	
	24	27	234	0,11	0.34	0,32	
	44	33	286	0,11	0.36	0,30	
	58	39	339	0,12	0.44	0,27	
	73	44	382	0,14	0,46	0,30	
	84	51	443	0,16	0,50	0,32	
	108	57	495	0,206	0,64	0,32	$r_2 = 400$

QUININE

N° 4 V. Fig. 6	20	22	191	0,10	0,6	0,16	$r_1 = 700$
	40	43	382	0,18	1,4	0,13	
	67	58	504	0,25	1,9	0,13	
	86	72	620	0,40	2,4	0,16	
	120	80	655	0.45	2,7	0.16	
	160	100	869	0.62	3,39	0,19	$r_2 = 550$

LITHIUM

N° V. Fig. 7	38	45	391	0,016	0,025	0,64	= 700
	45	60	521	0,024	0,043	0,55	
	80	86	748	0,052	0,062	0,83	

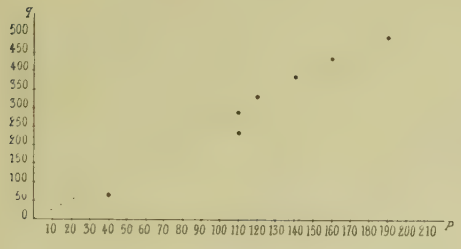


Fig. 5

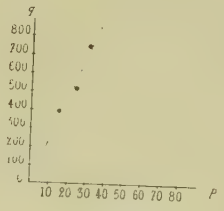


Fig. 6

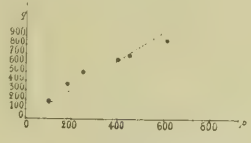


Fig. 7

IV

OBSERVATIONS ET CONCLUSIONS

Les résultats numériques ci-dessus ont été pris parmi les nombreuses mesures faites en dehors des essais préliminaires. Aussi les observations que m'a suggérées ce travail et les conclusions que j'en tirerai s'appuient non seulement sur les nombres donnés plus haut, mais portent sur l'ensemble des multiples déterminations qui ont été exécutées.

A. **Rôle du septum**. — Le septum que j'ai employé, par analogie avec les tissus vivants, était un tissu organisé. Je tenais à me rapprocher le plus possible des conditions de l'application médicale, et l'on pourra objecter que la vessie utilisée comme septum diffère essentiellement des téguments, qui sont habituellement le champ d'application (peau, muqueuses). Mais on ne pouvait songer à employer, dans les déterminations décrites plus haut, des téguments dont les différences de vascularisation, d'adiposité, etc., enlèvent tout caractère de comparabilité. On sait que la résistance électrique du corps varie dans d'assez grandes limites ; j'en ai choisi un des éléments les moins variables par sa constitution et par les effets mécaniques qu'est appelé à subir ce réservoir musculo-membraneux.

C'est ainsi que, par le choix d'éléments identiques, je me réservais la possibilité de conclure à l'établissement d'un coefficient numérique si les propriétés du septum demeuraient constantes. Mais il n'en a pas été ainsi.

D abord je mentionnerai une attaque visible et peut-être uniquement superficielle après les opérations, de quelque durée qu'elles aient été. Les modifications produites de ce fait m'ont paru d'ailleurs peu profondes. Mais cette attaque, dont la constance des chiffres obtenus avec la même membrane (tableau III) nous montre la faible importance, compte peu par rapport à un autre facteur : la différence de perméabilité d'un échantillon à un autre. C'est la cause des variations relativement considérables de la quantité de substance médicamenteuse entraînée, ainsi qu'il résulte du tableau I.

Dans les tableaux qui précèdent, j'ai fait figurer la valeur du rapport $\frac{p}{P}$. J'ai voulu indiquer virtuellement un coefficient d'introduction, en établissant ce rapport, d'autant plus élevé qu'il passe plus de substance active. La quantité d'électricité incomplètement mise en œuvre dans les solutions polaires se déduit de la quantité complémentaire utilisée pour l'introduction de la substance

Le rapport $\frac{p}{P}$ varie considérablement pour chaque fragment de membrane. Malgré la recherche de pièces comparables, il a été impossible d'obtenir des rapports plus constants, et la cause en est dans la constitution même du septum, qui, comme toutes les membranes organiques, présente des propriétés diverses et des différences notables d'un point à un autre pour une surface si réduite qu'elle soit. En vertu de cette considération de perméabilité seule, on peut s'étonner que quelques auteurs aient indiqué que la correction à faire subir aux chiffres théoriques est une fraction commune aux uns et aux autres ions sans insister sur le rôle du champ d'application.

C'est ainsi qu'en employant divers morceaux de vessie, de constitution aussi semblable que possible (les régions du sommet et du col étant toujours rejetées), et en me plaçant dans

des conditions opératoires toujours très comparables entre elles, j'ai obtenu les chiffres du tableau I.

Ces rapports peu variables pour la lithine sont plus élevés que pour la quinine ; ils sont très variables pour l'acide salicylique et l'iode.

Par contre, on voit que, pour un même fragment de membrane, la quantité de substance est très sensiblement proportionnelle à la quantité d'électricité mise en œuvre. Ainsi, pour l'iode, une même membrane laisse passer de 0,26 à 0.35 centièmes de la quantité théorique. Dans le cas de l'ion salicylique, la proportion (très faible, mais très constante pour la série d'expériences mentionnées) n'a varié que de 0,09 à 0,12. Les ions basiques, lithine et quinine, ont donné des rapports beaucoup plus élevés, de 0,34 à 0,64 pour la quinine et de 0,43 à 0,54 pour la lithine.

Dans cinq expériences faites avec des membranes différentes (tableau III), j'ai trouvé, pendant le cours de chaque expérience, un rapport sensiblement constant.

Les rapports du tableau II étant plus variables, indiquent encore que la résistance dépend de la structure de la membrane et que, avec les concentrations employées et des courants qui ont dépassé 100 mmA, elles ne sont pas sensiblement altérées. L'iode, la lithine, et dans toutes les expériences, le chlore et la soude, n'ont point réussi à changer la perméabilité.

Ceci nous permet de formuler quelques remarques d'ordre physiologique :

a) La douleur, qui est très vive, pour des courants relativement faibles (30 mmA Bardet) s'expliquerait non point par l'action directe et destructive du courant, mais bien par un effet secondaire dû aux ions mis en liberté ;

b) Ces effets seront variables suivant le lieu d'application ;

c) La douleur causée par les variations brusques de cou-

rant, dans la limite des intensités supportables, indiquent une action physiologique se juxtaposant à l'électrolyse.

Nous croyons devoir reproduire ci-dessous un tableau emprunté à Bardet, qui circonscrit l'emploi de la méthode.

Intensité du courant

0 amp. 005 : presque pas de sensation, sauf sur les parties dénudées.
0 amp. 010 : cuisson supportable.
0 amp. 015 : cuisson vive.
0 amp. 010 : cuisson très vive.
0 amp. 025 : douleur tolérable pendant peu de temps.
0 amp. 030 : douleur à peine supportable quelques secondes.

C'est, dit Bardet, à l'action caustique qu'est due la sensation de brûlure ainsi que la production d'eschares au point d'application des rhéophores (1).

Comme dans mes déterminations, il n'y avait pas à tenir compte de l'élément douleur, j'ai pu employer des courants de deux à cinq fois plus intenses sans m'éloigner trop considérablement des conditions ordinaires. Dans mes expériences, je n'ai pas considéré non plus les effets thermiques qui, aux intensités employées, ne sont pas cependant négligeables.

On admet que la sensation de brûlure dépend de la densité du courant, nombre de mmA par cc. d'électrode. Or, dans la thérapeutique, on s'abstient de dépasser un demi-mmA par cm2 d'électrode, pendant 15 minutes, pour éviter de provoquer de la douleur et des eschares. La partie libre de notre membrane avait environ 14 cm2 ; j'ai eu, dans un certain nombre d'expériences, des moyennes horaires de 100 mmA,

(1) Bardet. Traité d'électricité médicale. Paris, 1884, O. Doin.

ce qui fait, pour 15 minutes, 90 coulombs, alors que 6,2 coulombs auraient suffi à produire des effets à éviter sur le patient. Malgré cette énorme différence de régime, notre septum, à part des modifications explicables d'après la nature des liqueurs en présence, n'a jamais été réellement lésé.

On serait ainsi conduit à admettre qu'en pratique médicale, il y a des effets bien plus complexes que le simple phénomène d'électrolyse, qu'on a l'habitude de considérer isolément.

B. **Quantité de médicament transportée.** — *La quantité de substance médicamenteuse qui passe à travers la membrane est inférieure à la quantité théorique.* — Ceci se dégage nettement de mes expériences, et je n'ai jamais constaté d'exception.

On en trouve du reste l'explication dans la loi de Faraday, dont M. Hollard (1) a donné le commentaire suivant :

« La loi de Faraday indique, comme le dit Helmoltz, la même quantité d'électricité libère le même nombre de valences ou les engage dans d'autres combinaisons. C'est ce qui explique (ainsi que je l'ai constaté dans la liqueur résiduelle, quelle qu'ait été la quantité d'électricité ayant passé) que lorsque la concentration du métal est devenue suffisamment faible, la proportion des métal-ions se rapproche de la proportion des ions H, pour ne parler que des ions H. La loi de Faraday s'applique toujours, mais à condition de tenir compte, à l'arrivée à la catode, non seulement des métal-ions, mais encore des autres ions s'il y en a ; le courant qui précipite l'un des métaux à la catode y dégage aussi l'hydrogène du bain, ce qui fait qu'une fraction seulement de ce courant, déjà très petit, est utilisée pour le dépôt du métal ».

Le dosage des produits libérés par l'électrolyse n'indique

(1) Hollard. Th. doct. sc. Paris, 1905.

donc pas qu'il y ait eu perte de travail, ou, si l'on veut, inutilisation partielle du courant : mais, étant donné que l'ion OH est plus rapide que les ions médicamenteux employés, ceux-ci ayant été retardés ou arrêtés par la membrane, le passage du courant s'est trouvé uniquement lié au passage des ions OH et autres ions rapides à travers le diaphragme organisé.

Il est normal que la vitesse de chaque ion ne soit pas la même à travers un septum que dans une solution, et qu'il y ait pour chaque ion, dans ce cas, une résistance spéciale. Par suite les effets polaires ne peuvent être les effets totaux : il y a dissociation sur tout le parcours du courant, mais le produit médicamenteux met un certain temps à se transporter d'une cellule à l'autre. La décomposition des liqueurs polaires a lieu simplement d'une manière moins marquée. C'est ainsi que, *in vivo*, s'ajoute à l'action du médicament l'effet de l'électrolyse dans la profondeur des tissus. « Dans les conditions de l'électrolyse profonde, dit M. Bouchard (1), ce n'est pas l'électricité qui agit, mais bien les produits chimiques libérés par le passage du courant dans l'intimité même des tissus. On a affaire à un simple excitant chimique engendré par le courant sur son passage et dépendant uniquement de l'intensité, conformément aux lois de Faraday. »

On peut aussi attribuer la perte apparente de courant à une tendance de celui-ci à se composer une électrolyte optima (2) Dans mes expériences, la substitution de la quinine, par exemple, à un élément négatif plus conducteur, tel que Na, ne se serait pas accomplie en vertu de cette particularité. De même le transport vers l'anode se faisant plutôt par les ions OH

(1) M. Bouchard. *Journal de physique*, avril 1892.
(2) V. André Brochet. *Revue Scientifique*, n° 12, 2e s., 3 sept. 1910, p. 295.

que par les ions I ou Cl, on s'expliquerait la différence avec le chiffre théorique par le retard de l'ion I.

C. **Le poids de la substance introduite est proportionné à la quantité d'électricité.** — *Le poids de la substance, toujours inférieur à la quantité théorique, est dans tous les cas fonction linéaire du nombre de coulombs.*

Cela ressort de l'examen du tableau III et des représentations graphiques que j'ai établies au cours de mon travail.

Il est clair que cette proportion ne peut exister que dans la limite d'une teneur suffisante en substance, du compartiment actif, qui doit toujours être assez riche en substance et ne doit subir qu'un appauvrissement relativement faible (1).

Si les chiffres trouvés, indiqués par des points dans les graphiques ci-dessus, ne coïncident pas absolument avec les courbes représentatives du phénomène, en l'espèce des droites, ces différences en excès ou en défaut sont faibles et paraissent devoir s'expliquer par les causes d'erreur inévitables pour des expériences aussi délicates.

D. **Variation du rapport $\frac{p}{P}$ pour un même ion.** — J'ai dit que la quantité d'iode combinée à la membrane est négligeable. Il en est de même de toutes les substances retenues par la membrane et les dosages que j'en ai effectués sont conformes aux observations de Brucke et Cloetta (2), qui ont montré que si l'on exprime par compression une membrane imbibée, le liquide d'imbibition est moins concentré que la solution primitive.

(1) Au point de vue pratique, dans les applications médicales, l'on doit partir d'une solution concentrée, qui, tendant vers une conductivité optima, aura une facilité naturelle à s'appauvrir et à céder des ions actifs; mais la conductivité optima atteinte, il y aura une résistance plus grande à l'appauvrissement et les ions parasites seront plus facilement entraînés.

(2) V. Traité de physique biologique d'Arsonval, art. Imbert, t. I, p. 449.

Presque toute la substance est donc en solution dans les liqueurs polaires.

Aussi, la quantité p est à peu près exactement celle transportée par le courant. Le rapport $\frac{p}{P}$ n'étant jamais supérieur à 1, ceci semble indiquer expressément qu'il ne se produit aucun entraînement mécanique, diffusion, etc., en un mot, cataphorèse.

La quantité d'eau entraînée cataphorétiquement peut bien être supérieure à la quantité décomposable par le courant, et, à ce titre, la quantité de corps actif aurait pu être très importante si le phénomène s'était produit intégralement pour le solvant et le corps dissous.

On pouvait, d'autre part, identifier, parmi les médicaments employés, l'iode ayant passé à l'état d'iodure. On a vu plus haut que je n'en ai retrouvé en aucun cas.

Si l'on veut considérer la relation $\frac{p}{P}$ au point de vue physiologique, en tant que rapport de l'ion médicamenteux introduit à l'ion normal libéré, on sera conduit à admettre que la détermination d'un coefficient d'introduction, si elle est possible, aurait peu de raison d'être en présence des propriétés additives de la quantité d'électricité incomplètement mise en œuvre à la quantité complémentaire utilisée pour l'introduction du médicament.

La notion d'un coefficient de passage se confond d'ailleurs avec celle d'équivalent électrochimique, influence du septum mise à part. On a vu que celle-ci était prépondérante.

E. **Relations entre la nature de l'ion et la quantité de substance entraînée.** — Eu égard au rôle faible de l'affinité de la membrane, de saturation de celle-ci, de concentration des liqueurs, de diffusion, etc., on pouvait s'attendre, pour les divers corps employés, à des valeurs identi-

ques d'introduction. On voit encore l'influence de la membrane à l'examen des tableaux ci-dessus.

La lithine, qui a un poids atomique très faible (Li = 7) est passée en proportion beaucoup plus grande que la quinine, qui a un poids moléculaire plus élevé, dans certaines expériences ; dans d'autres, la proportion de quinine atteint celle de la lithine. L'iode et l'acide salicylique ont passé tantôt plus, tantôt moins, leur poids moléculaire étant d'ailleurs voisin. Il n'y a donc aucune relation apparente entre le poids atomique ou moléculaire de la substance considérée et la faculté de transport ; c'est la membrane qui régit le phénomène, c'est son influence qui domine et c'est de sa nature que dépendent les résultats obtenus.

Conclusions. — De nos expériences, qui ont porté sur des corps très différents, choisis à dessein parmi les substances médicamenteuses les plus employées en électrothérapie : Iodure de sodium, Chlorure de Lithium, Salicylate de sodium, Chlorhydrate de Quinine, et dans la limite des conditions indiquées, on peut dégager les conclusions suivantes :

1° La substance déplacée par le courant à travers la membrane subit la décomposition électrolytique ;

2° L'entraînement mécanique (ana, cata-phorèse) ne s'est pas produit ;

3° La quantité déplacée est toujours inférieure à la quantité théorique ;

4° Le rapport du poids de la quantité électrolytiquement déplacée à l'équivalent électrochimique n'est pas constant ;

5° La quantité transportée est proportionnelle à l'intensité du courant ;

6° La vitesse du transport des ions à travers la membrane varie considérablement d'un échantillon à l'autre, d'une mem-

brane de même nature. L'influence de la membrane domine tout le phénomène et elle est bien supérieure à l'influence de la nature de l'ion considéré, à la valeur de son poids moléculaire, de la concentration de la dissolution et de l'intensité du courant ;

7° Dans l'ordre des intensités employées en thérapeutique, la membrane sur laquelle nous avons opéré n'a pas été altérée par les éléments mis en liberté par l'électrolyse. La douleur que l'on constate parfois dans les applications médicales paraît avoir pour cause, non pas l'altération des tissus, mais bien l'action physiologique des ions mis en liberté.

Vu bon à imprimer :
Montpellier, le 6 Juillet 1911.
Le Président de thèse,
G. MASSOL.

Vu :
Montpellier, le 6 Juillet 1911.
Le Directeur de l'Ecole,
G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 7 Juillet 1911.
Le Recteur,
Ant. BENOIST.

BIBLIOGRAPHIE

Aubert (Paul). — L'Electricité et l'Absorption cutanée Lyon Médical, 1892.

Bardet. — Electricité médicale, 1884.

Bein (W.) — Sur la perméabilité des membranes. *Zeit für phys. Chem.*, 28, 1899.

Bois-Raymond (du). — Elecktrische Eigenschaften halbdurchlässiger Scheiden wande. *Zeit. für phys. chem.*, 6-71, 1890.

Bordier. — Confirmations expérimentales de la théorie du transport des ions. Arch. Elect. méd., 15 nov. 1900.

Bottazi (T.). — Transport électrique et décomposition électrolytique du chloroforme. *R. A. Lincei*, t. XVIII, 2e semestre, pp 122-135. Naples, 1901.

— Sulla proprieta osmotische delle membrane vivente. Atti del Congressa de Fisiologia di Torino, 1901.

Braun (F.). — Endosmose électrique. Wied. Ann. L.LXIII, p. 324, Archives Elect. méd., 1899, p. 46.

Chanoz. — Sur les chaînes liquides. C. R., 1905, 17 juillet 05.

Cohnheim. — Die Undurchlässigkeit der Wand der Harnblase. *Zeit. für Biologie*, 22, 331, 1901.

— Versüche über resorption Verdaunung und Stoffewechsel von Echinoderm. *Zeiti für Physiol Chem.*, 1, 33.

— La perméabilité physiologique des membranes animales, 11.529. *Natürwissenchaft Rundchau.*

Destot. — De la Cataphorèse électrique, ses applications thérapeutiques. Lyon, imprimerie Bourgeon, 1894.

Doumer. — Etude sur l'osmose des liquides. Bordeaux, thèse M., 1881.

Ensch. — Electrolyse et cataphorèse. Arch. d'Elect. Méd., 1903, 590, 649.

Foveau de Courmelles. — Osmose et biélectrolyse. C. R. A. F. A. S., 1899 (1044).

— V. L'année électrique, publication périodique, librairie Béranger, Paris.

Flusin. — Du rôle chimique de la membrane dans les phénomènes osmotiques. Paris, Thèse Sciences, 1907.

Forster et Erich Muller. — Contribution à la théorie de l'électrolyse des solutions de chlorures alcalins. *Zeitschrift für Elektr.*, LIX, 1903. Archives élect. méd. 1903, p. 433.

Fradin. — Contribution à l'étude de la résistance du corps humain. Paris, thèse, 1906.

Galeotti. — Sur la résistance électrique des tissus animaux. *Zeit. für Biologie*, 25, 1902, pp. 289-340 ; 27, 1903, pp. 65-78.

— Sur la perméabilité des membranes animales. *Zeit. für Phys, Chem.*, 1902, pp. 407, 481, 492.

Guye. — Théorie élémentaires des électrolyseurs à diaphragme. Journ. deC im. Phys. 1903, pp. 121, 212.

Hermoltz. — Traité sur la perméabilité différente des diaphragmes ou membranes poreuses pour des électrolytes différents.

Henri (V.) — Chimie physique, 1907.

Höber-Rudolf. — Résorption et cataphorèse. *Plüg. Arch.* XXXIV.

Hollard. — La théorie des ions et l'électrolyse. Paris, 1900.

— L'analyse électrolytique. Thèse doctorat, Paris, 1905.

Hittorf. — L'influence des diaphragmes dans l'électrolyse des solutions salines. 1re publication, *Zeit. für Physik. Chem.*, 39, 613, 1902 ; 2e publication, 43, 239, 1903.

Labatut. — Transport des ions dans les tissus organisés. Dauphiné Médical, mai-juin, 1893.

— Gazette hôpitaux, 140, 1894.

Transport des ions sans cataphorèse. Dauhiné Médical, avril-juillet, 1894.

— Congrès de médecine de Lyon. Introduction diadermique des médicaments sous l'action du courant voltaïque. 1894.

Loeb (J.). — Sur la perméabilité des membranes animales. *Archives de Pflüger*, 69, 1 (1897).

Leuilleux. — Introduction électrolytique des sels d'indium et de rubidium dans les tissus. A. F. A. S., C. R., 2e vol., 1901.

Leduc. Action thérapeutique des courants continus. Gazette Médicale de Nantes, 1893.

— La science de l'énergie et la médecine. Presse Médicale, 15, 22, 1894.

— et Bouchet. Etudes des actions physiologiques de certains ions. Archives élect. méd. 1903, p. 678.

Morton. — Gazette des hôpitaux, n° 24, 1894.

Moritz. — Sur l'électrolyse à travers des parois semi-perméables. *Zeitsch. für Physik Chem.*, 33, 1900, p. 517.

Quinton. — Perméabilité de la paroi extérieure de l'invertébré marin. C R. de la Société de Biologie, 1900, 2 déc., 3,952.

Ostwald. — Eleckrische Eigenschaften halbdürchlässiger Schedenwände. *Zeit. für Phys. Chem.*, 6-71, 1890.

— Referat. Uber die Arbeiten von Loeb. Gerry et Budgelt. *Zeit. für Phys. Chem.*, 24, 532, 1897.

Perrin (Jean). — Examen des conditions qui déterminent le signe et la grandeur de l'osmose et de l'électrlisation par contact. C. R., 1905.

— Traité de chimie physique.

Tammann. — Sur la conductivité des membranes obtenues par précipité. *Zeit. für Physik. Chem.*, 1890.

Tardy et Guye. — Etude physico-chimique sur l'électrolyse des chlorures alcalins. Mode de fonctionnement des diaphragmes. Journal de Chim. Phys., 1904, p. 79.

Weiss (G.). — Expériences sur l'électrolyse des muscles. Revue générale des sciences, février 1890.

Wiedmann. — Traité d'Electricité, 1893-98. *Braunschweig Wieweg.*

Winckler. — De l'osmose électrique. Archives d'Electricité Médicale, 1893, 63,98.

Zimmern. — Traité d'électrothérapie clinique.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction et Historique 7

Dispositions expérimentales 21

Expériences et déterminations 37

Observations et conclusions 47

Bibliographie 59

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU MIDI. — MONTPELLIER